

# NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC TRANSDERMAL PATCH AGENT FOR OUTER APPLICATION AND TRANSDERMAL PATCH FOR OUTER APPLICATION

**Publication number:** JP2002020274 (A)

**Publication date:** 2002-01-23

**Inventor(s):** U YOSHAKU; CHO SUNG-MIN

**Applicant(s):** SAN A SEIYAKU KK

**Classification:**

**- International:** A61K9/70; A61K31/192; A61K31/196; A61K31/5415; A61K31/542; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/22; A61K47/32; A61K47/34; A61P19/02; A61P29/00; A61K9/70; A61K31/185; A61K31/5415; A61K31/542; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/22; A61K47/32; A61K47/34; A61P19/00; A61P29/00; (IPC1-7): A61K9/70; A61K31/192; A61K31/196; A61K31/5415; A61K31/542; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/22; A61K47/32; A61K47/34; A61P19/02; A61P29/00

**- European:**

**Application number:** JP20000175244 20000612

**Priority number(s):** JP20000175244 20000612

## Abstract of JP 2002020274 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a transdermal patch that includes a non-steroidal anti-inflammatory analgesic as an active ingredient, shows excellent releasability of the active ingredients from the base and transdermal absorption with good skin adhesion and no skin irritation. **SOLUTION:** This transdermal patch agent for outer application comprises 0.01-2.0 mass % of the active ingredient of a non-steroidal anti-inflammatory analgesic, 0.5-10 mass % of an alkylpyrrolidone, 1-15 mass % of a hydrophilic polyether, 0.01-5 mass % of a hydrophilic nonionic surfactant, 2-15 mass % of a carboxyl group-bearing water-soluble polymeric substance or a salt thereof, 0.1-10 mass % of a water-soluble vinyl polymer, 0.01-10 mass % of a water-soluble polyvalent metal salt, 5-50 mass % of a polyhydric alcohol, an organic hydroxy acid and water.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-20274

(P2002-20274A)

(43) 公開日 平成14年1月23日 (2002.1.23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 5	A 6 1 K 9/70	4 0 5 4 C 0 7 6
31/192		31/192	4 C 0 8 6
31/196		31/196	4 C 2 0 6
31/5415		31/5415	
31/542		31/542	

審査請求 有 請求項の数12 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-175244(P2000-175244)

(22) 出願日 平成12年6月12日 (2000.6.12)

(71) 出願人 500273207

サン-ア製薬株式会社

大韓民国忠青北道陰城郡金旺邑内松里156-50

(72) 発明者 禹 楊 杓

大韓民国忠青北道忠州市七金洞825番地コ  
ーロング-東信アパート205棟306号

(72) 発明者 趙 成 民

大韓民国忠青北道清州市上堂区斜川洞437  
番地東亜アパート105棟1102号

(74) 代理人 100064746

弁理士 深見 久郎 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド性消炎鎮痛剤の外用貼付剤および外用貼付薬

(57) 【要約】

【課題】 非ステロイド性消炎鎮痛剤を薬効成分とし、該薬効成分の基剤からの放出性および経皮吸収性が優れ、皮膚粘着力が良く、皮膚刺激感もない外用貼布剤を提供する。

【解決手段】 外用貼付剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤の有効成分0.01~2.0質量%、アルキルピロリドン0.5~10質量%、親水性ポリエーテル1~15質量%、親水性非イオン性界面活性剤0.01~5質量%、カルボキシル基を有している水溶性高分子物質またはその塩2~15質量%、水溶性ビニルポリマー0.1~10質量%、水溶性多価金属塩0.01~10質量%、多価アルコール5~50質量%、有機ヒドロキシ酸および水分からなる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 非ステロイド性消炎鎮痛剤の有効成分0.01～2.0質量%、アルキルピロリドン0.5～1.0質量%、親水性ポリエーテル1～1.5質量%、親水性非イオン性界面活性剤0.01～5質量%、カルボキシル基を有している水溶性高分子物質またはその塩2～1.5質量%、水溶性ビニルポリマー0.1～1.0質量%、水不溶性多価金属塩0.01～1.0質量%、多価アルコール5～5.0質量%、有機ヒドロキシ酸および水分からなる外用貼付剤。

【請求項2】 前記非ステロイド性消炎鎮痛剤の有効成分が、ケトプロフェン、フルビプロフェン、ピロキシカム、テノキシカム、ジクロフェナクおよびフェルピナクよりなる群から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の外用貼付剤。

【請求項3】 前記アルキルピロリドンが、メチルピロリドン、エチルピロリドン、2-ヒドロキシエチルピロリドンよりなる群から選ばれる一種以上であることを特徴とする請求項1または2に記載の外用貼付剤。

【請求項4】 前記親水性ポリエーテルが、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびポリブチレングリコールよりなる群から選ばれることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項5】 前記親水性非イオン性界面活性剤が、10以上のHLBを有するポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンひまし油または硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルおよびポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルよりなる群から選ばれることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項6】 前記カルボキシル基を有している水溶性高分子物質またはその塩が、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウムの部分中和物およびカルボキシメチルセルロースナトリウムよりなる群から選ばれる一種以上であることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項7】 前記水溶性ビニルポリマーが、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびビニルピロリドン-ビニルアセテート共重合体よりなる群から選ばれる一種以上であることを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項8】 前記水不溶性多価金属塩が、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、アルミン酸ナトリウム、アルミニウムグリシネート、水酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硝酸マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、硝

酸カルシウム、クエン酸カルシウムおよびパントテン酸カルシウムよりなる群から選ばれる一種以上であることを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項9】 有機ヒドロキシ酸が、酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、グルコン酸およびグリコール酸よりなる群から選ばれることを特徴とする請求項1～8のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項10】 前記多価アルコールが、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、トリエチレングリコール、グリセリン、ノニルグリセリン、トリオキシイソブタン、エリトリトール、ペンタエリトリトール、キシリトール、アドニトール、ソルビトールおよびマンニトールよりなる群から選ばれる一種以上であることを特徴とする請求項1～9のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項11】 請求項1～10のいずれか1項に記載の外用貼付剤、および前記外用貼付剤を保持する保持体を備える貼付薬。

【請求項12】 前記保持体に保持された前記外用貼付剤を覆う剥離可能なフィルムをさらに備える請求項11に記載の貼付薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、変形性関節炎、肩関節周囲炎、筋肉痛、打撲、捻挫、腰痛等の鎮痛消炎に使用する非ステロイド性消炎鎮痛剤が含有された外用貼付剤および外用貼付薬に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】非ステロイド性消炎鎮痛剤は、強力な抗炎症作用と、鎮痛作用を持っており、最近では、整形外科領域で変形性関節炎、肩関節周囲炎、腱炎、腱鞘炎、腱周囲炎、筋肉炎等の治療に最も使われている代表的な薬物だが、錠剤やカプセル等で経口投与したり、筋肉等に注射する場合、胃腸管への吸収による消化器障害や肝障害、或いは全身性の副作用等を引き起こす。

【0003】このような副作用を軽減させるために、炎症部位が局所的で、体の表面に比較的近い部位で発生しており、全身に投与する必要がない場合、薬効成分の殆んどが患部の周囲だけに制限的に作用して、局所効果を期待することができる局所用製剤、たとえば湿布剤やプラスターのような外用貼付剤、あるいは軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤等の経皮吸収剤製品が開発され使われている。

【0004】このような経皮吸収剤において、軟膏類の場合は、関節部位等、働きの多い部位にもすぐに適用できる長所はあるが、投与量が不正確で薬効の持続性が劣り、投与中に服やその他の刺激等により薬物が損失されることによって薬効が減少する恐れがある。

【0005】貼付剤の場合は、粘着力の調節に問題はあ

るが、軟膏に比べ投与量が正確で、薬効の持続性を図ることができるだけでなく、薬物投与の管理が容易という長所を持っている。このような製剤の特性のため、肩のずきずき、神経痛、関節痛、腰痛等に軟膏類よりは貼付剤が多く使われており、ケトプロフェンを始めとしたインドメタシン、フルルビプロフェン、ピロキシカム、フェルビナク等の非ステロイド性の消炎鎮痛用貼付剤はその代表的な例である。

【0006】このような消炎鎮痛用貼付剤の開発において、基本的に考慮すべき点は、まず基剤からは薬物の放出が持続的に行われなければならない、その後放出された薬物が皮膚透過の強力な阻止帯である皮膚角質層を素早く透過して患部組織に吸収されなければならない。

【0007】上記のような貼付中に、皮膚刺激感等の副作用が発生しないよう製剤および品質設計が行なわれなければならない。このような消炎鎮痛用貼付剤を作るため、様々な方法が考案されており、たとえば、日本特開昭63-88125および日本特開昭57-140711のように、基剤の中で薬物の溶解度を高めて薬物の移動を促進したり、日本特開平6-247856および日本特開平4-173731のごとく、基剤の中で薬物の放出を高めたり、日本特開昭60-185713のごとく、基剤から皮膚角質層へ薬物の放出分配を促進するため基剤の中で、薬物を飽和溶解度に近い状態で維持させたり、日本特開昭57-75918および日本特開昭56-169623のごとく、吸収促進剤の薬効成分の経皮吸収をより促進する方法等があり、さらに基剤の保水性を高め角質層を水化または軟化させたり、皮膚に対する密着性を高め経皮吸収を促進する方法等、様々な方法が提示されてきた。

【0008】しかしながら、上記の提示方法に従い、非ステロイド性消炎鎮痛剤が含有された貼付剤を製造する場合、たとえば、湿布剤のように多量の水分が含有された基剤の中で配合する場合、大部分の薬物が水不溶性なので、経時的に基剤の中で析出し、薬物の移動が抑制されて放出が遅延することにより、薬効が迅速に発揮されず、皮膚貼付時、製剤が皮膚に完全密着しないことにより皮膚側に充分量の薬物が移行されず、効き目が落ちる恐れもあり、密着布のような別の貼付補助剤を使って製剤を固定しなければならないという使用上の煩わしさや、経済的な損を被るという問題点があった。

【0009】また、プラスターのような有用性粘着基剤に配合する場合、基剤に対する薬物の溶解性は高められるが、薬物が析出、あるいは強い皮膚粘着力のため掻痒症や紅斑等の副作用が現れやすく、皮膚から薬剤を剥離する時に物理的な刺激による痛みを感じたり、あるいは角質層を痛める恐れがあり、夏期や発汗時に汗等の皮膚分泌物により薬剤が皮膚から簡単に脱落してしまうというような問題があり、新しい製剤の開発が求められてきた。

#### 【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記のような貼付剤の問題点を解消し、薬効成分の基剤からの放出性および経皮吸収性が優れ、皮膚粘着力が良く、皮膚刺激感もない製剤的に安定した非ステロイド性消炎鎮痛剤を薬効成分とする経皮吸収形貼付剤を提供することを目的とする。

#### 【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、非ステロイド性消炎鎮痛剤とアルキルピロリドン、親水性ポリエチレングリコールおよび親水性非イオン性界面活性剤からなる非ステロイド性消炎鎮痛剤組成物を、含水基剤、たとえばカルボキシル基を有している水溶性高分子物質、水溶性ビニルポリマー、水不溶性の多価金属塩、多価アルコール等の湿潤剤、有機ヒドロキシ酸、水分等からなる含水基剤に分散させることにより、非ステロイド性消炎鎮痛剤が含水基剤中に微細乳化的状態で溶解分散され、経皮吸収性が優れ、皮膚粘着性が良く、皮膚刺激がほとんどない非ステロイド性消炎鎮痛剤含有外用貼付剤を提供し、上記問題を解決する。非ステロイド性消炎鎮痛剤の有効成分は、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ピロキシカム、テノキシカム、ジクロフェナク、フェルビナクよりなる群から選ばれることが好ましい。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】本発明者は、上記の目的を達成するため長期研究を行った結果、非ステロイド性消炎鎮痛剤をアルキルピロリドン、親水性ポリエチレングリコール、および親水性非イオン性界面活性剤からなる組成物に溶解させ、特定混合の含水基剤に分散させる場合、非ステロイド性消炎鎮痛剤が含水基剤の中で微細乳化的状態にほぼ近い状態で安定的に溶解分散され、薬物の放出性および経皮吸収性が優れ、皮膚粘着力による物理的な刺激がなく、製剤的に安定した非ステロイド性炎症鎮痛剤含有外用貼付剤を得られるということを発見し、本発明を完成するに至った。

【0013】本発明による非ステロイド性消炎鎮痛剤の外用貼付剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤の有効成分0.01~2.0質量%、アルキルピロリドン0.5~10質量%、親水性ポリエーテル1~15質量%、親水性非イオン性界面活性剤0.01~5質量%、カルボキシル基を有している水溶性高分子物質またはその塩2~15質量%、水溶性ビニルポリマー0.1~10質量%、水不溶性多価金属塩0.01~10質量%、多価アルコール5~50質量%、有機ヒドロキシ酸および水分からなる。

【0014】また、本発明により、上記外用貼付剤を保持体（バックング）に保持せしめた貼付薬を提供することができる。より具体的には、本発明による貼付薬は、非ステロイド性消炎鎮痛剤、アルキルピロリドン、親水性ポリエーテル（たとえば親水性ポリエチレングリコー

ル) および親水性非イオン性界面活性剤からなる消炎鎮痛剤含有溶液を、特定成分からなる一連の含水基剤、たとえば、カルボキシル基を有している水溶性高分子物質、水溶性ビニルポリマー、水不溶性の多価金属塩、多価アルコール等の湿潤剤、有機ヒドロキシ酸、水分等からなる含水基剤に分散させ、これにより、非ステロイド性消炎鎮痛剤を含水基剤中にマイクロエマルジョンの状態で安定に溶解分散させ、その後これを固形化して不織布に塗布して製造することができる。

【0015】本発明による貼付剤は、従来の貼付剤のようにカオリン、酸化チタン、亜鉛華等の無機物充填剤やゼラチン等の熱可逆性高分子を含まなくても保型性が良く、薬物の放出性および経皮吸収性が優れ、皮膚粘着力が良く、皮膚刺激感が殆んどなく、外観がほぼ透明で、製剤的に安定し、患部を持続的に圧迫する物理的な圧迫効果を示し、あせ等、皮膚表面から排泄される老廃物等を素早く吸着する特徴を持っている。

【0016】本発明に使用する非ステロイド性消炎鎮痛剤(以下「NSAID」という。)として含有される有効成分は、ケトプロフェン、フルビプロフェン、ピロキシカム、テノキシカム、ジクロフェナクまたはフェルピナクから選択されることが好ましいが、これらは殆んどが水に難溶性なので粉末のままでは含水基剤に適用できない。

【0017】粉末のままで適用する場合、均質な分散が難しく、さらに基剤の中で薬物の活動度が落ちて十分な薬効を得ることが困難である。基剤の中で安定した薬効成分を保持させ、薬物の放出および経皮吸収を促進させるためには、薬効成分を基剤の中に均一に溶解させたり、溶解分散形に分散しなければならず、そのためには、別の可溶化剤や安定化剤を添加しなければならない。

【0018】溶剤としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール等の親水性ポリエーテル類と、メチルピロリドン、エチルピロリドン、2-ヒドロキシエチルピロリドン等のアルキルピロリドン類とがあり、安定化剤としては、親水性界面活性剤がある。

【0019】このような可溶化剤と安定化剤とは併用することが好ましく、各々単独に使用する場合、含水基剤の中で薬効成分が再結晶化したり、経皮吸収が落ちるといった問題点がある。可溶化剤は親水性非イオン性界面活性剤が最も好ましい。

【0020】本発明の薬効成分の配合量は、膏体全体に対して0.01~2.0質量%で、好ましくは0.1~1.0質量%である。配合量が0.01質量%以下では薬理効果が発揮されにくく、逆に2.0質量%以上では薬効成分が含水粘着基剤の中で析出しやすく、また薬物効果も上がらない。

【0021】本発明に使用するアルキルピロリドンとし

ては、メチルピロリドン、エチルピロリドン、2-ヒドロキシエチルピロリドン等があるが、このようなアルキルピロリドンは、水や油と相溶性の両親媒性物質であり、NSAIDをかなりよく溶解させるが、水と接触する場合、NSAIDを簡単に結晶化させ析出させてしまう。したがって、アルキルピロリドンだけの配合によりNSAIDを含水基剤の中で安定させ保持させるのは難しいので、別の添加剤を併行して使用しなければならない。

【0022】これに対する添加剤としては、親水性ポリエチレングリコール等の親水性ポリエーテルや、親水性非イオン性界面活性剤等が適当である。アルキルピロリドンは、NSAIDの溶剤としてのみではなく、吸収促進剤としての役割も行なう。好ましい態様においてアルキルピロリドンには、メチルピロリドン、エチルピロリドンおよび2-ヒドロキシエチルピロリドン的一种または二種以上を使用し、その配合量は膏体全体に対して0.5~10質量%である。アルキルピロリドンの使用量が多過ぎると製剤の使用感が悪くなる。

【0023】本発明に使用する親水性ポリエーテル、たとえば親水性ポリエチレングリコールは、分子量によっていろいろな種類があるが、中でも室温で液状であるポリエチレングリコール400が最も適当である。親水性ポリエチレングリコールは、含水基剤ともうまくなじむ(相溶性である)。NSAIDの溶剤および溶解補助剤の組み合わせにより、NSAIDが含水基剤の中で結晶化し析出することを阻止し、経皮吸収を促進する。親水性ポリエーテルたとえばポリエチレングリコールの配合量は、薬効成分より多い分には関係ないが、好ましくは、膏体全体に対して1~15質量%である。

【0024】ポリエチレングリコール等の親水性ポリエーテルの配合量が1%より少ないとNSAIDが含水基剤中で析出してしまったり、配合量が多過ぎると製剤の使用感が悪くなる。ポリエチレングリコール類以外のポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール等の二価アルコールも使用することができる。

【0025】本発明に使用する親水性非イオン性界面活性剤は、HLB10以上のものが好ましい。使用できる親水性非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンひまし油または硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルなどがある。

【0026】このような親水性非イオン性界面活性剤は、水の表面張力を減少させ、NSAIDを含水基剤に容易に分散させ、アルキルピロリドンおよびポリエチレ

ングリコール等の親水性ポリエーテルと共に、含水基剤中でのNSAIDの結晶化および析出を阻止する。親水性非イオン性界面活性剤の配合量は、膏体全量に対し一般的に0.01~5質量%、好ましくは、0.01~3質量%である。

【0027】親水性非イオン性界面活性剤の含量が0.01質量%以下では薬成分が含水基剤中で安定して保持されず、薬物の拡散が低下する恐れがあり、逆に5質量%以上になると製剤がべとつく等使用感が悪くなる。

【0028】本発明で使用するカルボキシル基を有している水溶性高分子物質またはその塩は、天然、合成、半合成にかかわらず、分子鎖にカルボキシル基を有している水溶性高分子物質およびその塩なら特に限定はされないが、中でもポリアクリル酸ナトリウムやポリアクリル酸ナトリウムの部分中和物、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が適当であるが、分子内にカルボキシル基を有している水溶性高分子としては、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、カルボキシビニルポリマー、カルボキシエチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウムの部分中和物、水中で加水分解してカルボキシル基を生成させるエポキシエチレン、無水アレーン酸共重合体等も構わない。

【0029】配合は、これらを単独であるいは二種以上混合して使用し、配合量は膏体全量に対して2~15質量%、好ましくは3~13質量%である。配合量が2質量%以下になると膏体の保型性が悪くなり、また15%重量以上になると、貼付剤の調剤工程中に粘度が高くなり過ぎ、混練し難くなる。

【0030】本発明で使用する水溶性ビニルポリマーには、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-ビニルアセテート共重合体等がある。これらをそれぞれ単独でまたは二種以上混合して使用することができ、配合量は膏体全量に対して0.1~10質量%であり、好ましくは1~7質量%である。

【0031】その配合量が0.1質量%より少ない場合、基剤自体の保型性と皮膚粘着力とを上げる効果が表れず、一方10質量%以上になると混練が難しくなり、含水基剤自体の凝集力が強過ぎ、かえって皮膚粘着力が弱化されるという問題が生じる。

【0032】本発明で使用する水不溶性多価金属塩は、架橋剤であり、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硝酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、アルミン酸ナトリウム、アルミニウムグリシネート等の三価アルミニウム化合物、水酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硝酸マグネシウム等の二価マグネシウム化合物および水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、硝酸カルシウム、クエン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム等がある。

【0033】このような多価金属塩は、酸と接触すると金属イオンを徐々に溶出させ、溶出した金属イオンは、

分子鎖にカルボキシル基を有する水溶性ポリマーと反応して均質な含水ゲルを形成する。好ましくは、これらを一種または二種以上選び、その配合量は、含水基剤の保型性保持のため、膏体全体に対して0.01~10質量%である。配合量が0.01質量%以下では架橋が不充分となり、ゲルの強度が落ち、得られるゲル自体の保型性が顕著に悪化し、一方、10質量%より多くなると含水基剤が固く硬化し、柔軟性、粘着性、薬物放出性および成形加工性が悪くなる。上述した多価金属塩化合物の以外にも、アルミニウム明礬、鉄明礬等の明礬類、あるいはアルミニウムとマグネシウムとを含有する制酸剤等を多価金属塩として使用することができる。

【0034】本発明で使用する有機ヒドロキシ酸には、酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、グルコン酸、グリコール酸等があり、これらは、多価金属塩とともに含水基剤の保型性を保持強化し、含水基剤のpH、多価金属塩と錯塩形成およびケトプロフェン等のNSAIDの安定性にも影響を与える。その配合量は、膏体のpHを4.5~7.0に保持できるくらいが適当である。

【0035】本発明で使用する多価アルコールは、含水基剤の保湿度、柔軟性、防湿後の粘着性、経時安定性等に影響を与え、また貼付剤製造工程で水溶性高分子の分散媒として良い役割を行なう。多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、トリエチレングリコール等の二価アルコール、グリセリン、ノニルグリセリン、トリオキシソブタン等の三価アルコール、エリトリール、ペンタエリトリール等の四価アルコール、キシリトリール、アドニトリール等の五価アルコール、ソルビトリール、マンニトリール等の六価アルコール等がある。配合量は、膏体全体量に対して5~50質量%であり、好ましくは10~40質量%である。

【0036】本発明で使用する水分は、皮膚角質層を水化、軟化させ、NSAIDの経皮吸収を促進し、患部を冷却させ薬効をさらに上昇させる。その配合量は、基剤全体に対して一般的には15~80質量%、好ましくは30~70質量%である。水分量が15質量%以下であれば皮膚水化効果が落ち、多過ぎると含水ゲル基剤の保型性が顕著に悪くなる。

【0037】本発明における上記成分以外にも本発明の効果に影響を与えない範囲で保水性、加工性、成形性を強化するためにカオリン、タルク、ベントナイト、酸化チタン、重炭酸カルシウム、無水ケイ酸、酸化亜鉛、シリカ、アルミナ等の無機物充填剤、ゼラチン、カゼイン、アルギン酸ナトリウム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、寒天、ペクチン、アラビアゴム、カラギーナン、トラガカンタ、デキストリン、キチン等の天然高分子、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピレンセルロース、ヒドロキシプロピレメチルセルロース、アクリル酸-澱粉グラフト共重合体、架橋

ゼラチン等の半合成高分子、ポリビニルアセテート・アクリル酸共重合体、ピロリドン・アクリル酸エチル共重合体、ブチルメタクリル酸共重合体等の合成高分子等を使用することができ、また必要に応じて医薬品、化粧料に利用される各種成分、たとえば、防腐剤、酸化防止剤、pH調整剤、キレート剤、芳香性粘油成分、香料、色素等も添加できる。

【0038】本発明による貼付薬は、通常、NSAIDを含有する膏体を保持体の上に直接展延するか、あるいは、剥離用フィルムに塗布した後、保持体に転写して保持体上に膏体を形成し、さらにその上に使用時に剥離可能な剥離フィルム等を接合させた形態等で提供される。この場合、保持体としてはリント（lint）のような繊維、不織布および編布等のいずれも使用することがで

き、特に両方向に伸縮性があればさらによい。また、織布、不織布および編布を構成する繊維は、木棉のような天然繊維でもよいし、あるいはポリオレフィン、ポリエステル、ナイロン等の合成繊維であってもよい。

【0039】次の実施例によりNSAID中ケトプロフェンが含有された貼付剤について本発明をより具体的に説明するが、本発明はケトプロフェン（以下「KP」という）含有貼付剤に限られるものではない。以下の例における％（パーセント）は特に言及しない限り質量％を意味する。

【0040】各実施例および比較例に係る貼付剤（膏体）の処方を下記表1に記載する

【0041】

【表1】

成分名	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3
ケトプロフェン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ポリソルベート#80	0.5	0.5	-	-	0.5	-	-
POE (4)ラウリルエーテル	-	-	0.5	0.5	-	0.5	-
メチルピロリドン	3.0	1.0	-	2.0	3.0	3.0	-
エチルピロリドン	-	2.0	3.0	1.0	-	-	3.0
PEG #400	10.0	10.0	10.0	10.0	-	-	10.0
CMC-Na	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0	5.5	5.5	6.0	6.0	5.5	6.0
Sanwet 1M-1000MPS	-	0.5	0.5	-	-	0.5	-
ポリビニルアルコール	-	1.0	1.0	-	1.0	-	-
VP-VA共重合体	4.0	3.0	3.0	4.0	3.0	-	-
Al(OH) <sub>3</sub> ゲル（乾燥）	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリセリン	-	-	-	-	-	-	4.0
EDTA-2Na	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
酒石酸	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
ゼラチン	-	-	-	-	-	4.0	-
濃グリセリン	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
H <sub>2</sub> O	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部

POE：ポリオキシエチレン、PEG：ポリエチレングリコール、CMC-Na

：カルボキシメチルセルロースナトリウム、VP-VA：ビニルピロリドン・ビ

ニルアセテート、EDTA-2Na：エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩

#### 【0042】実施例1

表1に示す配合量により、適量の精製水にVP-VA共重合体を攪拌溶解し、EDTA-2Na、酒石酸、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲルを入れて十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、CMC-Naおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、ポリソルベート#80、メチルピロリドンおよびPEG#400を均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、本発明のケトプロフェン貼付薬を得た。

#### 【0043】実施例2

表1に示す配合量により、適量の精製水にVP-VA共重合体およびポリビニルアルコールを攪拌溶解し、ED

TA-2Na、酒石酸、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲルを入れて十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、CMC-Na、Sanwet 1M-1000MPSおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、ポリソルベート#80、メチルピロリドン、エチルピロリドンおよびPEG#400を均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、本発明によるケトプロフェン貼付薬を得た。

#### 【0044】実施例3

表1に示す配合量により、適量の精製水にVP-VA共重合体およびポリビニルアルコールを攪拌溶解し、EDTA-2Na、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲル、酒石酸を入れ

て十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、CMC-Na、Sanwet 1M-1000MPSおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、POE(4)ラウリルエーテル、エチルピロリドンおよびPEG#400を均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、本発明によるケトプロフェン貼付薬を得た。

#### 【0045】実施例4

表1に示す配合量により、適量の精製水にVP-VA共重合体を攪拌溶解し、EDTA-2Na、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲル、酒石酸を入れて十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、CMC-Naおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、POE(4)ラウリルエーテル、メチルピロリドン、エチルピロリドンおよびPEG#400を均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、本発明によるケトプロフェン貼付薬を得た。

#### 【0046】実施例5

ケトプロフェン(KP)の代りにフルビプロフェンを有効成分として使用した以外は、実施例1と同様にしてフルビプロフェン含有貼付剤および貼付薬を得た。

#### 【0047】実施例6

ケトプロフェン(KP)の代りにピロキシカムを有効成分として使用した以外は、実施例1と同様にしてピロキシカム含有貼付剤および貼付薬を得た。

#### 【0048】実施例7

ケトプロフェン(KP)の代りにテノキシカムを有効成分として使用した以外は、実施例1と同様にしてテノキシカム含有貼付剤および貼付薬を得た。

#### 【0049】実施例8

ケトプロフェン(KP)の代りにジクロフェナクを有効成分として使用した以外は、実施例1と同様にしてジクロフェナク含有貼付剤および貼付薬を得た。

#### 【0050】実施例9

ケトプロフェン(KP)の代りにフェルビナクを有効成分として使用した以外は、実施例1と同様にしてフェルビナク含有貼付剤および貼付薬を得た。

#### 【0051】比較例1

表1に示す配合量により、適量の精製水にVP-VA共重合体およびポリビニルアルコールを攪拌溶解し、EDTA-2Na、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲル、酒石酸を入れて十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、CMC-Naおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、ポリソルベ

ト#80およびメチルピロリドンを均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、ケトプロフェン貼付薬を得た。

#### 【0052】比較例2

表1に示す配合量により、適量の精製水を40℃に加温し、そこにゼラチンを攪拌溶解し、EDTA-2Na、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲル、酒石酸を入れて十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、Sanwet 1M-1000MPS、CMC-Naおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、POE(4)ラウリルエーテルおよびメチルピロリドンを均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、ケトプロフェン貼付薬を得た。

#### 【0053】比較例3

表1に示す配合量により、適量の精製水にCMC-Naを攪拌溶解し、EDTA-2Na、乾燥Al(OH)<sub>3</sub>ゲル、酒石酸を入れて十分に攪拌した。そこに、濃グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、CMC-Na、カオリンおよびメチルパラベンを分散させたグリセリンペーストと、KP、エチルピロリドンおよびPEG#400を均一に混合したKP混合液を入れ、均質になるまで混練して膏体を調剤した。この膏体を不織布に715g/m<sup>2</sup>になるよう塗布し、その表面をプラスチックフィルムにより被覆し、10×14cm<sup>2</sup>に切断し、ケトプロフェン貼付薬を得た。

【0054】以下、上記の実施例および比較例の貼付薬をもって薬物の放出性および経皮吸収性、皮膚刺激性、皮膚貼付状態および製剤の安定性に対して評価した。

#### 【0055】試験1

##### 経皮吸収試験

薬物の放出および経皮吸収性を確認するため、ラットを使用したインビボ経皮吸収実験を実施した。実験動物は、Sprague Dowly系ラット(体重180~220g)を1群5匹とし、検体塗布の前日にエーテルにより麻酔して各動物の背中部位の毛を電気ヒゲ剃りおよび電気カッターで完全に除去した。検体として、実施例1、2および比較例1、2の貼付薬を一ヶ月以上十分に熟成して各々7cm×5cmの大きさに切断して使用した。

【0056】検体をラットの背中部位に貼って医療用バンドにより固定し、貼付後1時間、4時間、8時間、12時間ごとに採血して血漿中の薬物の濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量した。試験結果を表2および図1に示す。但し、数値は全試料数(5)の平均値と標準誤差率を示したものである。この結果からわかるよ



うに、本発明の貼付剤によれば、比較例より血液中のK P濃度が高く、本発明の貼付剤は薬物の放出性および経皮吸収性が確実に優れていることがわかる。

【0057】

【表2】

インビオ経皮吸収による血中のケトプロフェン濃度

貼付時間 検体名	1時間 (ng/ml)	4時間 (ng/ml)	8時間 (ng/ml)	12時間 (ng/ml)	AUG 相対比
実施例1	257±19	1,226±38	2,185±56	2,424±45	162.2
実施例2	225±21	1,250±45	2,054±47	2,357±57	156.7
比較例1	154±12	694±32	1,330±41	1,578±81	100.0
比較例2	173±14	894±48	1,459±50	1,626±76	110.6

【0058】試験2

薬効薬理実験（抗炎症実験）

ラットを使用したカラゲニン誘発空気嚢炎症モデル（Carragennin induced Air-Pouch Inflammation Model）による血管透過性抑制実験を通じて抗炎症効果を確認した。実験動物は、Sprague Dowly系ラット（体重180～220g）を1群7匹とし、検体塗布の前日にエーテルにより麻酔して各動物の背中部位の毛を電気ヒゲ剃りおよび電気カッターで完全に除去し、背中部位の中央に空気8mlを皮下注射した。翌日、2%ガラゲニン食塩水溶液4ml（37℃）を空気嚢内に注入し、その直後検体を塗布して医療用バンドで固定した。

1、2の貼付薬を各々7cm×5cmの大きさに切断して使用した。別に対照群として検体を塗布しない群も併行して実施した。検体を塗布して6時間後、Tyrode溶液に溶解させた1%F-B S A溶液0.3mlを大腿部に静脈注射し、30分後脱血致死させ嚢内滲出液の中で蛍光物質の量およびケトプロフェンの量を測定した。その結果を表3、表4および図2に示す。但し、数値は全試料数（7）の平均値と標準誤差率を示したものである。

【0059】検体として、実施例1、2および比較例

本発明の貼付剤によれば、比較例より滲出液中K P量が多く、本発明はF-B S Aの血管透過を確実に抑えることによって抗炎症効果が優れていることが証明された。

【0060】

【表3】

カラゲニン誘発空気嚢炎症モデルによる嚢内滲出液中F-B S A量

検体名	F-BSA 注射量	F-BSA量(μg)	抑制率(%)
無処置	3mg	18.6±4.5	0
実施例1	3mg	5.9±0.5	68.3
実施例2	3mg	5.7±0.4	69.3
比較例1	3mg	8.4±1.1	54.8
比較例2	3mg	8.9±1.3	52.2

【0061】

【表4】

カラゲニン誘発空気嚢炎症モデルによる嚢内滲出液中K P量

検体名	KP投与量	KP量(μg)	相対比較
無処置	0	0	0
実施例1	7.5mg/5×7cm <sup>2</sup>	7.0±0.2	118.8
実施例2	7.5mg/5×7cm <sup>2</sup>	6.9±0.2	116.9
比較例1	7.5mg/5×7cm <sup>2</sup>	5.7±0.4	96.6
比較例2	7.5mg/5×7cm <sup>2</sup>	5.9±0.3	100.0

【0062】試験3

皮膚刺激性試験

皮膚一次刺激試験により皮膚の安定性を確認した。健康な成人男女20名（男性12人、女性8人）を選定して各10人ずつ男女同数の2グループに分け、第1グループには実施例1と比較例1、第2グループには実施例3と比較例3の貼付薬を背中部位の左右にそれぞれ貼付し、密着布により固定した。貼付24時間後、検体を除去し、1時間と24時間後に貼付部位の皮膚の状態を肉

40 眼観察して表5の判定基準により判定し、強い方の反応点数を取って皮膚刺激指数を算出した。この値を表6の刺激性指数表の判定基準により評価した。表7に示すように、実施例および比較例の貼付剤のいずれもP11値が低く、刺激性がなく、安全ということがわかる。

皮膚刺激指数（P11）＝（除去後1時間、24時間の判定が強い反応の評点合計×100）／被験者の総数

【0063】

【表5】

## 判定基準

皮膚状態	評点
反応がない	0
弱い紅斑(殆んど判定困難)	1
確実な紅斑	2
紅斑+浮腫または丘疹	3
紅斑+浮腫、丘疹+小水泡	4
大水泡	5

【0064】

【0065】

【表6】

10 【表7】

## 一次皮膚刺激性指数

安定性区分	P11
弱い刺激物	0~2
中程度刺激物	3~5
強い刺激物	6~8

## 皮膚刺激性試験

被験者数	実施例1		比較例1		実施例3		比較例3	
	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	1	0	0
5	0	0	0	0	0	0	1	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	1	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	0		2		1		1	
発生頻度(%)	0/10(0%)		2/10(20%)		1/10(10%)		1/10(10%)	
P11	0		0.2		0.1		0.1	

30

【0066】試験4

## 皮膚貼付試験

直接人に貼付して皮膚附着状態により皮膚粘着力を評価した。健康な成人男女40名(男性20人、女性20人)を選定して各20人ずつ男女同数の2グループに分け、第1グループには実施例1と比較例1の貼付薬を肩部位の左右に、第2グループには実施例3と比較例3の

## 皮膚貼付試験

附着状態	肩部位及び検体名		肩		膝	
	実施例1	比較例1	実施例3	比較例3	実施例3	比較例3
殆んどの全面が皮膚によく密着している(良好)	10	2	8	1		
適用面積の3/4程度が密着している(普通)	6	8	10	5		
適用面積の半分程度が密着している(不良)	4	6	1	12		
半分以上が皮膚から脱落している(大不良)	0	4	1	2		
合計(%)	16(80)	10(50)	19(90)	6(30)		

貼付薬を膝部位の左右にそれぞれ貼付し、激しい運動は慎み、日常生活をしながら8時間経過後、皮膚附着状態を肉眼判定した。その結果を表7に示す。表7に示すように本発明の貼付薬が比較例よりも状態が良く、皮膚粘着力が優れていることがわかる。

【0067】

【表8】

【0068】試験5

## 製剤の安定性

実施例および比較例の貼付薬をアルミニウムラミネートフィルムにより密封して40℃の恒温槽で保存し、製造時~3ヶ月月間まで成分の安定性および膏体の外部性状

変化等を評価した。成分の安定性は、HPLC法により、外部の性状変化は肉眼により確認した。その結果を表9、10に示す。表9、10に示すように、本発明の貼付剤が比較例の貼付剤に比べ製剤の安定性が優れていることがわかる。

【0069】

【表9】

成分の安定性 (%)

検体名	初期量	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
実施例1	98.5	96.7	95.9	94.1(4.4)
実施例2	97.1	96.1	95.4	93.3(3.8)
実施例3	98.4	96.5	95.2	94.9(3.5)
実施例4	98.3	96.8	95.6	94.3(4.0)
比較例1	98.4	96.7	95.8	94.3(4.1)
比較例2	99.3	97.5	95.7	93.9(5.4)
比較例3	99.2	97.3	95.2	93.0(6.1)

10

【0070】注1：膏体10g当たりケトプロフェン3

る。

0mgを含有することを基準に評価した。

【0071】

注2：測定値は3回測定の平均値である。

【表10】

注3：（ ）内の数値は初期量に比べて落ちた値であ

外移の性状変化

検体名	製造時 (外部の性状)	変質回数			結晶析出		
		1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
実施例1	無色で殆んど透明	-	-	-	-	-	-
実施例2	無色で殆んど透明	-	-	-	-	-	-
実施例3	無色で殆んど透明	-	-	-	-	-	-
実施例4	無色で殆んど透明	-	-	-	-	-	-
比較例1	乳白色で半透明	-	-	±	+	++	+++
比較例2	乳白色で半透明	-	-	±	+	++	+++
比較例3	乳白色で半透明	-	-	-	-	+	++

(判定基準：(-)変化がない (±)若干変化 (+)相当の変化)

【0072】

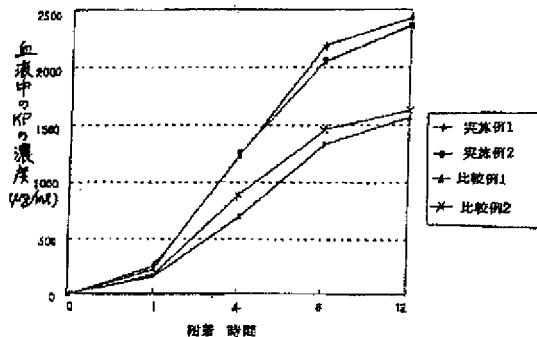
【発明の効果】本発明によれば、強力な鎮痛消炎作用を有しており、経皮吸収性と皮膚粘着力が優れ、皮膚刺激性が殆んどない非ステロイド性消炎鎮痛剤の外用貼付剤を提供できる。

【図面の簡単な説明】

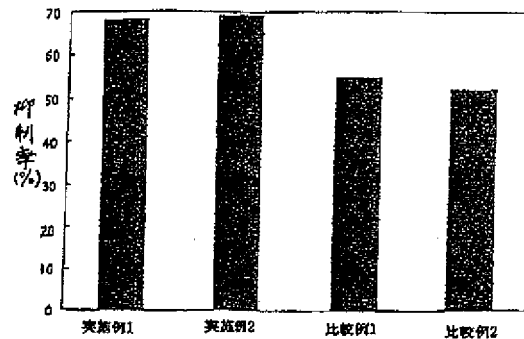
【図1】 生体内（インビボ）経皮吸収実験結果を示したグラフである。

【図2】 カラゲニン誘発空気囊炎症モデルのケトプロフェンによるF-B S Aの血管透過性抑制実験結果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F1

テマコード (参考)

A61K 47/02

A61K 47/02

47/10

47/10

47/12  
47/14  
47/22  
47/32  
47/34  
A 6 1 P 19/02  
29/00

47/12  
47/14  
47/22  
47/32  
47/34  
A 6 1 P 19/02  
29/00

Fターム(参考) 4C076 AA81 BB31 CC05 CC18 DD08  
DD22 DD24 DD30 DD38 DD43  
DD60 EE06 EE09 EE16 EE23  
FF02 FF05  
4C086 AA01 AA02 BC90 CB29 CA08  
GA10 MA03 MA05 MA32 NA14  
ZA08 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11  
4C206 AA01 AA02 DA23 DA25 DA26  
FA31 KA01 MA03 MA05 MA52  
NA14 ZA08 ZA89 ZA94 ZA96  
ZB11